Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Basel

Über den Einfluß verschiedener Substanzen auf den Zucker- und auf den Ammoniakgehalt des Blutes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Wantoch
aus Wien

1929

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Basel

Über den Einfluß verschiedener Substanzen auf den Zucker- und auf den Ammoniakgehalt des Blutes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Wantoch
aus Wien

1929

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Professor Dr. A. Gigon

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus dem Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie,
Band 143, Heft 5/6

I. Einleitung[1]).

Die Frage der Ammoniakproduktion im Organismus hat von jeher Physiologen und Kliniker in außerordentlichem Maße interessiert; ist doch das Ammoniak, bzw. die Gruppe NH_2 diejenige Komponente, die die Eiweißstoffe von den Fetten und Kohlehydraten als wesentliches Merkmal trennt. Die grundlegenden Untersuchungen der Schmiedebergschen und Naunynschen Schule haben gezeigt, daß das Ammoniak nicht nur als Bestandteil des Harns, sondern auch im intermediären Stoffwechsel eine sehr wichtige Rolle spielen muß. Walter (1) hat schon 1877 den Nachweis erbracht, daß beim schweren Diabetes der vermehrten Säureproduktion sich eine außerordentlich starke Ammoniakausscheidung hinzugesellt, und auf diesen Versuchen hat sich die ganze moderne Lehre von der Azidose aufgebaut. Die allgemeine Anschauung, die sich vornehmlich auf die Ergebnisse Walters stützt, ist die, daß beim schweren Diabetes die abnorm hohe Produktion an Säure das Primäre darstelle, durch das der Organismus sekundär zur Ammoniakbildung gezwungen werde, um die abnorme Menge an Säure zu neutralisieren.

Walter führte Versuche an Hunden und Kaninchen aus und bestimmte nach Fütterung reichlicher Salzsäuremengen das Ammoniak des Harns. Er fand dabei eine sehr prompte und anhaltende Steigerung

1) Diese auf Anregung von Herrn Prof. Gigon verfaßte Arbeit lag bereits im August 1927 fertig vor, kann aber aus äußeren Gründen erst jetzt veröffentlicht werden.

des Harnammoniaks. Walter nimmt an, daß Säurefütterung entweder eine vermehrte Bildung oder eine verringerte Umsetzung von Ammoniak im Organismus verursachte. An eine Produktion des Ammoniaks durch die Nieren hat Walter jedoch offenbar nicht gedacht.

Da bei der Azidose, der wir in der menschlichen Pathologie begegnen, nur organische Säuren in Betracht kommen, erschien es uns aussichtsreich, zunächst die Wirkung einiger organischer Säuren mit der der anorganischen zu vergleichen. Weiter wurde der Einfluß von Ammoniumsalzen und von Harnstoff auf den Ammoniakspiegel des Blutes kontrolliert. Da die Azidose in der Klinik des Diabetes eine hervorragende Rolle spielt, prüften wir auch, ob durch Verfütterung verschiedener Zuckerarten eine Beeinflussung des Blutammoniaks möglich ist. Ferner wurde die Wirkung von Insulin und Synthalin, schließlich auch noch die von Leberfütterung und endlich die Wirkung der Röntgenstrahlen untersucht.

Zur Bestimmung des Ammoniakgehaltes des Blutes sind in den letzten Jahren verschiedene Methoden angegeben worden. Nachdem bereits 1901 Nencki und Zaleski (2) mittels der Vakuumdestillation und 1902 Folin (3) mittels der Lüftungsmethode Werte gefunden hatten, deren einzige Fehlerquelle nach Parnas (4) gewesen zu sein scheint, daß die Ammoniakbildung während der Bestimmung nicht berücksichtigt worden ist, haben Folin und Denis (5) 1912 als erste annähernd richtige Werte angegeben. Während ihre Ergebnisse von einem Teil der Autoren bestätigt werden konnten, hat eine große Reihe anderer Autoren erheblich höhere Werte gefunden. Der Grund dafür ist, wie schon Barnett (6) erkannt hat, darin zu suchen, daß der Ammoniakgehalt des Blutes relativ gering ist im Vergleich mit der Ammoniakbildung, die im Blute vor sich geht, und daß in den meisten Analysen wohl das Ammoniak mitbestimmt wurde, das während der Analysen entstand. — Gelegentliche Versuche, mittels anderer Methoden den Ammoniakgehalt des Blutes zu bestimmen, haben keine wesentlichen Fortschritte gebracht.

Erst 1924 hat Parnas eine neue, sehr genaue Methode angegeben, welche die Vorteile der Vakuumdestillation mit denen der Lüftungsmethode vereinigt. Da diese Methode wie ihrem Entdecker so auch uns zuverlässige Resultate lieferte, haben wir uns ihrer bei der Prüfung der Wirkung einiger Substanzen auf den Ammoniakgehalt des Blutes bedient, und zwar wurden die Bestimmungen in dem von Parnas und Wagner (7) angegebenen Apparat mit den später von Parnas angegebenen Änderungen, aber ohne sonstige Modifikationen, ausgeführt. — Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet, die zwischen je zwei Versuchen mindestens 5 Tage geruht hatten. Die Tiere wurden mit gemischtem Grün- und Trockenfutter ernährt und zum Teil auch im Hungerzustand verwendet; nur drei Kaninchen wurden mit Dextrose bzw. mit Kalbsleber ernährt (vgl. Tabelle 8). — Die Zufuhr der Substanzen, deren Wirkung geprüft werden sollte, geschah entweder per os oder subkutan. — Für die Bestimmungen wurde das Blut den Ohr-

gefäßen der Tiere entnommen. Es wurde stets vor jeder Fütterung bzw. Injektion eine Bestimmung vorgenommen; die erste Bestimmung nachher erfolgte meistens eine ganze oder eine halbe Stunde, bei einigen Versuchen bereits eine Viertelstunde nach der Zufuhr der Substanz. Die Bestimmungen selbst dauerten entsprechend der Vorschrift nicht länger als 3—4 Minuten und wurden immer erst gemacht, nachdem der Apparat durch Kontrollbestimmungen auf seine Ammoniakfreiheit geprüft worden war. Eine gleiche Kontrollbestimmung wurde auch nach Beendigung der Hauptbestimmungen vorgenommen.

Die Blutzuckerwerte wurden mittels der Methode von Hagedorn und Jensen (8) gewonnen.

Erwähnt sei noch, daß durchweg zumindest Doppelversuche ausgeführt wurden, die — wo nichts anderes erwähnt ist — annähernd die gleichen Resultate ergaben.

II. Säuren und Alkalien.

Um den Einfluß der anorganischen Säuren auf den Ammoniakgehalt des Blutes zu prüfen, verfütterten wir Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Die Ergebnisse dieser Versuche sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1.

Anorganische Säuren.

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 24. Kaninchen 75. 2580 g Gewicht.		
6. IV.	9^h 40′	—	0,135	0,06
	9^h 55′	20 ccm n/1 HCl per os		
	10^h 25′	—	0,159	0,06
	11^h 25′	—	0,105	0,04
	14^h 50′	—	0,105	0,06
		Versuch 43. Kaninchen 82. 2450 g Gewicht. 36 Stunden nüchtern.		
2. V.	9^h 10′	—	—	0,04
	9^h 45′	20 ccm 2n/1 HCl per os		
	10^h 15′	—	—	0,04
	11^h 15′	—	—	0,03
	14^h 45′	—	—	0,03
	15^h 30′	—	—	0,03
	17^h 00′	—	—	0,03
		Versuch 31. Kaninchen 74. 2510 g Gewicht.		
13. IV.	9^h 00′	—	0,100	0,04
	9^h 25′	1,5 g H_2SO_4, ad 15 ccm H_2O per os		
	10^h 10′	—	0,155	0,04
	10^h 55′	—	—	0,04
	11^h 55′	—	0,136	0,04
	14^h 10′	—	0,123	—
	15^h 30′	—	—	0,04

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 36. Kaninchen 74. 2450 g Gewicht.		
20. IV.	9^h 05′	—	0,135	0,02
	10^h 00′	2 g H_2SO_4, ad 20 ccm H_2O per os		
	11^h 30′	—	0,152	0,02
	14^h 30′	—	0,117	0,20
	16^h 30′	—	0,136	0,18
	17^h 30′	—	—	0,20
		Versuch 35. Kaninchen 77. 2330 g Gewicht.		
20. IV.	8^h 45′	—	—	0,04
	10^h 10′	1,2 g H_3PO_4, ad 15 ccm H_2O per os		
	11^h 40′	—	—	0,04
	14^h 40′	—	—	0,04
	17^h 00′	—	—	0,02
		Versuch 37. Kaninchen 72. 2650 g Gewicht.		
21. IV.	9^h 10′	—	0,100	0,01
	9^h 45′	1,4 g H_3PO_4, ad 20 ccm H_2O per os		
	11^h 45′	—	0,149	0,02
	14^h 30′	—	0,130	0,12
	15^h 30′	—	—	0,04
	17^h 00′	—	0,127	0,04
22. IV.	9^h 00′	—	—	0,04

Während die Verfütterung von Salzsäure in keinem der Versuche einen Anstieg des Blutammoniaks hervorrief, war nach Fütterung mit Schwefelsäure und mit Phosphorsäure in einigen Versuchen eine Erhöhung zu beobachten. Interessanterweise war die Steigerung, wo sie auftrat, nicht unmittelbar nach der Fütterung, sondern frühestens 4 Stunden später nachweisbar.

Die Vermutung Walters, daß die Salzsäurezufuhr eine vermehrte Bildung oder einen verringerten Umsatz von Ammoniak im Organismus erzeuge, wird durch unsere Versuchsergebnisse nicht bestätigt.

Wir müssen noch hinzufügen, daß unsere Tiere mit Ausnahme eines einzigen, bei dem es sich um Verätzungen des Magens infolge zu stark konzentrierter Salzsäure gehandelt hat, am Leben blieben. Bei den übrigen Kaninchen konnten keine Krankheitssymptome nachgewiesen werden, so daß die Ammoniaksteigerung nicht immer als prämortales Symptom oder als Folge von schweren Verätzungen zu betrachten ist, während Parnas die Beobachtung gemacht hat, daß in der Agonie eine starke Steigerung des Blutammoniaks auftritt.

Zur Prüfung der Wirkung organischer Säuren auf den Ammoniakgehalt des Blutes haben wir Äpfelsäure, Zitronensäure und Beta-Oxybuttersäure gewählt. Außerdem haben wir noch zwei Versuche mit Alanin, einen mit milchsaurem Natron und zwei mit asparaginsaurem Natron gemacht (s. Tabellen 2 und 3).

Tabelle 2.
Organische Säuren.

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 39. Kaninchen 79. 1830 g Gewicht. 12 Stunden nüchtern.		
25. IV.	8h 50′	—	—	0,02
	9h 50′	2,7 g Apfelsäure, ad 20 ccm H_2O per os		
	10h 20′	—	—	0,02
	11h 20′	—	—	0,02
	14h 50′	—	—	0,02
	15h 50′	—	—	0,02
	16h 50′	—	—	0,02
26. IV.	10h 10′	—	—	0,02
		Versuch 22. Kaninchen 77.		
4. VI.	9h 20′	—	0,108	0,06
	10h 10′	5 g Apfelsäure, ad 20 ccm H_2O per os		
	10h 40′	—	0,109	0,40
	11h 40′	—	0,222	0,10
	14h 40′	—	—	0,08
		Versuch 32. Kaninchen 72. 2750 g Gewicht.		
14. IV.	9h 00′	—	0,099	0,02
	9h 20′	7 g Zitronensäure, ad 20 ccm H_2O per os		
	9h 50′	—	0,175	0,02
	10h 50′	—	0,169	0,08
	11h 50′	—	0,166	0,04
	13h 50′	—	0,120	0,02
		Versuch 19. Kaninchen 72. 2450 g Gewicht.		
30. III.	8h 45′	—	0,127	0,02
	9h 45′	3 g Beta-Oxybuttersäure, ad 30 ccm H_2O per os		
	10h 15′	—	0,137	0,02
	11h 15′	—	0,135	0,18
	14h 30′	—	0,135	0,06
		Versuch 23. Kaninchen 79.		
4. IV.	8h 55′	—	0,119	0,04
	10h 15′	3,4 g Alanin, ad 20 ccm H_2O per os		
	10h 55′	—	0,101	0,08
	11h 55′	—	0,210	0,04
	14h 20′	—	0,136	—

Die Resultate unserer Versuche mit organischen Säuren waren nicht so eindeutig wie z. B. die nach Verfütterung von Salzsäure. Während in vier Versuchen die Darreichung von Apfelsäure eine starke Steigerung des Ammoniakstickstoffs verursachte, hat sie in vier anderen Versuchen keine Steigerung erzeugt. Ähnlich erging es uns bei den Versuchen mit Zitronensäure: zweimal eine starke Steigerung, in zwei anderen Versuchen nur eine unbedeutende, in einem Fall überhaupt keinen Anstieg. Bei Beta-Oxybuttersäure erhielten wir zweimal eine Erhöhung des Blutammoniaks, dreimal blieb eine Steigerung aus. Nach der Verfütterung von Alanin trat beide Male eine Erhöhung des Ammoniakspiegels ein.

Die Ursache dieser Differenzen ist uns nicht erklärlich. Methodische Fehler scheinen uns nicht sehr wahrscheinlich; der Ernährungszustand der Versuchstiere hat nach unseren Erfahrungen keine wesentliche Bedeutung gehabt. Eine Möglichkeit der Erklärung mag darin liegen, daß der Kosten wegen das gleiche Kaninchen wiederholt für verschiedene Versuche gebraucht wurde. Es besteht die Möglichkeit, daß solche vorbehandelte Tiere unter uns noch unbekannten Bedingungen auf organische Säuren anders reagieren als ungebrauchte. Vielleicht spielt auch das Alter der Tiere, die Jahreszeit, die Zusammensetzung der Nahrung vor den Versuchsperioden dabei eine Rolle.

Im Gegensatz zu den anorganischen Säuren ist die Ammoniaksteigerung nach Fütterung mit organischen Säuren dort, wo sie auftritt, in der Regel bereits 1—2 Stunden nach der Fütterung nachweisbar und erreicht um diese Zeit meist ihr Maximum.

Tabelle 3.

Organische Säuren, neutralisiert.

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 41. Kaninchen 77. 2150 g Gewicht.		
26. IV.	$9^h\ 30'$	—	—	0,01
	$10^h\ 00'$	0,75 g Apfelsäure mit NaOH neutralisiert, ad 5 ccm H_2O subkutan		
	$10^h\ 45'$	—	—	0,01
	$11^h\ 40'$	—	—	0,01
	$15^h\ 05'$	—	—	0,01

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 18. Kaninchen 75. 2665 g Gewicht.		
29. III.	9h 45′	—	0,090	0,03
	10h 25′	4 g Beta-Oxybuttersäure mit NaOH neutralisiert, ad 20 ccm H_2O per os		
	11h 00′	—	0,095	0,03
	11h 45′	—	0,125	0,03
	14h 00′	—	0,130	0,03
		Versuch 40. Kaninchen 74. 2370 g Gewicht.		
26. IV.	9h 20′	—	0,136	0,01
	9h 55′	1 g Milchsäure mit NaOH neutralisiert, ad 5 ccm H_2O subkutan		
	10h 35′	—	0,168	0,01
	11h 25′	—	0,155	0,01
	14h 35′	—	0,125	0,01
		Versuch 21. Kaninchen 78. 2250 g Gewicht.		
1. IV.	9h 00′	—	0,127	0,02
	9h 30′	5 g Asparaginsäure mit NaOH neutralisiert, ad 20 ccm H_2O per os		
	10h 00′	—	0,140	0,04
	11h 15′	—	—	0,04

Die organischen Säuren: Beta-Oxybuttersäure, Asparaginsäure und Milchsäure, mit Natronlauge nur bis zu neutraler Reaktion versetzt, verursachten nach subkutaner wie nach oraler Zufuhr in keinem einzigen Falle eine Veränderung des Ammoniakgehalts des Blutes.

Hier sollen die einander vielfach widersprechenden Versuche anderer Autoren Erwähnung finden. So fand z. B. Meyerhof (9), daß die Ammoniakabspaltung am überlebenden Zwerchfell in Ringerlösung durch Zusatz von Brenztrauben- und Milchsäure gehemmt wird, während Alanin, Asparagin und Glyzerinsäure wirkungslos bleiben. — György und Röthler (10) dagegen sehen bei der autolytischen Ammoniakbildung nach Alanin sogar eine Steigerung, nach Glykokoll und Leuzin aber keine.

Merkwürdigerweise ergab die Darreichung von normaler Natronlauge eine deutliche Steigerung des Ammoniakstickstoffs, während eine stärker verdünnte Natronlauge wirkungslos blieb.

Auch das alkalische Natriumkarbonat, per os oder subkutan zugeführt, verursachte in sämtlichen Versuchen eine Steigerung des Ammoniakstickstoffs (s. Tabelle 4).

Tabelle 4.
Natronlauge; Natriumkarbonat.

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 66. Kaninchen 83. 1875 g Gewicht.		
2. VI.	9^h 00′	—	—	< 0,01
	10^h 40′	20 ccm n/1 NaOH per os		
	11^h 15′	—	—	0,08
	12^h 00′	—	—	0,08
	15^h 30′	—	—	0,04
		Versuch 64. Kaninchen 85. 2325 g Gewicht.		
31. V.	9^h 20′	—	—	< 0,01
	10^h 00′	0,5 g Na_2CO_3, ad 10 ccm H_2O per os		
	11^h 00′	—	—	0,10
	12^h 00′	—	—	0,04
	15^h 40′	—	—	0,06
		Versuch 52. Kaninchen 79. 1870 g Gewicht. 12 Stunden nüchtern.		
10. V.	9^h 50′	—	—	< 0,01
	9^h 55′	1,4 g H_3PO_4, ad 20 ccm H_2O per os		
	10^h 30′	—	—	0,03
	10^h 45′	0,5 g Na_2CO_3, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	11^h 00′	—	—	0,40
	11^h 30′	—	—	0,48
		Versuch 53. Kaninchen 83. 2300 g Gewicht. 12 Stunden nüchtern.		
10. V.	9^h 45′	—	0,131	< 0,01
	10^h 05′	2,7 g Apfelsäure, ad 20 ccm H_2O per os		
	10^h 40′	—	0,133	0,10
	10^h 50′	0,5 g Na_2CO_3, ad 10 ccm H_2O subkstan		
	11^h 05′	—	0,128	0,06
	11^h 35′	—	0,132	0,80
	14^h 35′	—	—	0,03

Die Ergebnisse anderer Autoren stimmen damit zum Teil überein. Adlersberg und Taubenhaus (11) sahen nach intravenöser Injektion von NaH_2PO_4 beim Kaninchen wie beim Menschen eine Steigerung des Blutammoniaks. — Popoviciu (12) stellte eine Zunahme der autolytischen Ammoniakbildung bei Zusatz von alkalischen, neutralen und sauren Phosphatlösungen fest und glaubte zu beobachten, daß diese Steigerung mit der Verschiebung gegen die saure Seite hin abnehme.

Unsere Untersuchungen erscheinen uns gerade in Anbetracht der Ergebnisse Walters und in bezug auf die Theorie der Azidose be-

merkenswert. Allerdings stehen unsere Resultate keineswegs in Widerspruch mit denjenigen Walters, da dieser, wie bereits erwähnt, seine Untersuchungen am Harn ausführte, während unsere sich ja auf das Blut beziehen. Bestimmungen des Harnammoniaks nach Alkalidarreichung hat Walter nicht ausgeführt. Nach seiner Hypothese müßte man aber erwarten, daß Alkalidarreichung eine Verminderung des Blutammoniaks oder doch zumindest keine Vermehrung hervorruft. Unsere Resultate stützen diese theoretischen Schlußfolgerungen nicht, denn sie zeigen eindeutig, daß sehr starke anorganische Säuren wie die Salzsäure vom Organismus verarbeitet werden, ohne daß der Ammoniakgehalt des Blutes auch nur im geringsten beeinflußt wird, während andererseits Alkalidarreichung in unseren Versuchen ausnahmslos eine Erhöhung des Ammoniakstickstoffs hervorrief.

Die Tatsache, daß organische Säuren manchmal eine Steigerung, in anderen Fällen keine Veränderung des Ammoniakgehaltes des Blutes bewirken, deutet darauf hin, daß hier offenbar recht komplizierte Verhältnisse vorliegen, die wir noch nicht recht übersehen können.

Das Harnammoniak wird, wie die meisten Autoren annehmen, in der Niere gebildet und hat anscheinend mit den Schwankungen des Blutammoniaks nichts oder doch nur wenig zu tun.

Sämtliche Säuren erzeugen eine deutliche Hyperglykämie. Diese Resultate stimmen mit denen anderer Autoren überein. — So fand Leo Pollak (13) bei subkutaner Injektion gewisser Aminosäuren (Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure), ebenso bei subkutaner Injektion gesättigter Fettsäuren mit ungerader Anzahl von C-Atomen eine Hyperglykämie; eine solche blieb jedoch bei Milchsäure aus. — Lee (14) fand eine Zunahme des Blutzuckers nach subkutaner Injektion von Leinöl-, Olein- und Rizinolsäure. — Schätti (15) sah das gleiche Ergebnis nur nach subkutaner Injektion von Aminosäuren, nicht aber nach oraler Zufuhr. — Schon früher hatten Ringer und Lusk (16) und Mandel und Lusk (17) nachgewiesen, daß Glykokoll und Alanin ganz, Asparagin-, Milch- und Glutaminsäure, ebenso Glyzerinsäure zum Teil in Dextrose umgewandelt werden können, während dies bei Tyrosin und Essigsäure nicht der Fall ist.

Bekanntlich findet man beim schweren Diabetes eine starke Produktion von organischen Säuren; der Harn enthält dann sehr viel Ammoniak. Hingegen finden wir, wie Gigon (18) mitgeteilt hat, beim schweren Diabetes keine Erhöhung des Blutammoniaks. Unsere Versuche stehen damit insofern im Einklang, als eine reichliche Zufuhr von organischen

Säuren in einzelnen Versuchen keine Erhöhung des Blutammoniaks hervorrief. Schon Michaelis (19) hat einwandfrei nachgewiesen, daß auch das p_H des Blutes beim schweren Diabetes gar nicht oder nur unbedeutend nach der sauren Seite gegenüber der Norm verschoben ist.

Eine Säuerung des Blutes kann also sensu strictiori für den Ausbruch des Coma diabeticum schwerlich verantwortlich gemacht werden. Es müssen hier andere Vorgänge eine Rolle spielen, die bisher noch keine genügende Beachtung gefunden haben. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Alkalitherapie des Coma diabeticum, die vor der Insulinära häufig angewendet wurde, doch fast immer versagt hat; und in den wenigen Fällen, in welchen Erfolge mitgeteilt wurden (Naunyn und seine Schule), fand die Alkalitherapie nicht allein Anwendung, sondern wurde mit anderen therapeutischen Mitteln, wie Zuckerfütterung, Lävuloseeinläufen usw. kombiniert.

Die Steigerung des Blutammoniaks nach Darreichung eines starken Alkalis wie Natronlauge läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß das Alkali NaOH das schwächere Alkali NH_3 in Freiheit setzt.

III. Ammoniumsalze und Harnstoff.

Weitere Versuche wurden mit Ammoniumsalzen und mit Harnstoff ausgeführt (s. Tabelle 5).

Tabelle 5.

Ammoniumsalze, Harnstoff.

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 42. Kaninchen 72. 2650 g Gewicht.		
27. IV.	9h 30′	—	0,102	0,04
	9h 40′	1 g NH_4Cl, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10h 00′	Krämpfe	0,246	1,16
	11h 00′	gestorben	—	—
		Versuch 44. Kaninchen 77. 2330 g Gewicht.		
2. V.	9h 30′	—	0,165	0,03
	10h 00′	0,25 g NH_4Cl, ad 5 ccm H_2O subkutan		
	10h 30′	—	0,194	0,84
	11h 00′	—	—	0,12
	11h 30′	—	0,152	0,03
	14h 15′	—	0,119	0,03

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 225. Kaninchen 64.		
31. XII.	8^h 00′	—	0,123	0,03
	8^h 30′	2 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 20 ccm H_2O per os		
	9^h 30′	—	—	0,62
	10^h 30′	—	0,130	0,70
	11^h 30′	—	0,150	0,74
	15^h 30′	—	—	0,05
		Versuch 50. Kaninchen 77. 2280 g Gewicht. 12 Stunden nüchtern.		
9. V.	9^h 30′	—	0,132	0,04
	9^h 50′	0,37 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10^h 35′	—	0,172	0,48
	11^h 05′	—	0,240	0,30
	11^h 35′	—	0,150	1,70
	14^h 40′	—	0,130	0,02
		Versuch 15. Kaninchen 76. 2700 g Gewicht.		
24. III.	8^h 45′	—	0,096	0,04
	9^h 40′	16 g Harnstoff, ad 40 ccm H_2O per os		
	10^h 10′	—	0,119	0,54
	11^h 10′	—	0,156	0,66
	11^h 45′	—	0,208	—
	14^h 45′	—	0,116	0,05
		Versuch 16. Kaninchen 74. 2450 g Gewicht.		
25. III.	9^h 00′	—	—	0,02
	9^h 30′	2 g Harnstoff, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10^h 10′	—	—	0,02
	11^h 00′	—	—	0,12
	11^h 55′	—	—	0,02

Eindeutige Resultate lieferten unsere Versuche mit Chlorammonium. Sowohl per os als auch subkutan dargereicht erzeugt Chlorammonium beim Kaninchen ausnahmslos eine sehr prompte und außerordentlich starke Steigerung des Ammoniakstickstoffs. Schon 20 Minuten bis 1 Stunde nach der Fütterung bzw. Injektion finden wir eine gewaltige Erhöhung bis zu 1,16 mg%; in diese Zeit fällt in der Regel auch die maximale Steigerung, die dann allmählich abnimmt. Daß Chlorammonium eine sehr starke Hyperglykämie hervorruft, ist bereits bekannt (Satake 20) und wird durch unsere Versuche bestätigt.

Ebenfalls sehr prompt und deutlich ist die Steigerung des Blutammoniaks nach Verfütterung und nach Injektion von Ammoniumkarbonat.

In gleicher Weise sind die Versuche mit Harnstoff eindeutig ausgefallen. Wie nach Darreichung von Ammoniumsalzen finden wir auch nach der Fütterung und nach der Injektion von Harnstoff eine prompte und meist intensive Erhöhung des Ammoniakstickstoffs im Blut.

Wir haben Harnstoff häufig in 50%iger Lösung per os gegeben. In dieser Konzentration erzeugt er beim Kaninchen oft eigentümliche Krämpfe, die manchmal ganz besonders deutlich in den Masseteren sind. Diese Krämpfe können stunden-, ja selbst 1—2 Tage lang anhalten. In solchen Fällen erholen sich die Tiere sehr selten; meist folgt dem Krampfstadium ein Lähmungszustand, in welchem das Tier zugrunde geht. Die Krämpfe gleichen denen, die wir zuweilen nach Darreichung von Ammoniaksalzen sahen. Hier wie dort beobachteten wir stets eine starke Erhöhung des Ammoniakspiegels.

Seit den wertvollen Untersuchungen Spiros (21) wissen wir, daß Harnstoff die Fähigkeit besitzt, gewisse Eiweißstoffe wie z. B. Gelatine, Fibrin und andere aufzulösen. Bei zwei Kaninchen, die nach Harnstofffütterung zugrunde gingen, fanden wir die Magenwand direkt aufgelöst; sie bildete nur eine papierdünne Haut, die bei der leichtesten Berührung zerriß. Bei einem Kaninchen war die Magenwand sogar durchlöchert.

Die subkutane Injektion von Harnstoff ist für die Tiere ohne Zweifel schmerzhaft; die Kaninchen waren nach solchen Injektionen sehr unruhig und schrien laut und anhaltend.

Die Steigerung des Blutzuckers nach Darreichung von Harnstoff wurde kürzlich von Gigon (22) in einer Mitteilung erwähnt.

IV. Monosaccharide und Oxanthin.

Unsere Versuchsergebnisse mit Dextrose-, mit Lävulose- und mit Oxanthindarreichung sind aus Tabelle 6 ersichtlich.

Tabelle 6.

Monosaccharide; Oxanthin.

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 11. Kaninchen 75. 2800 g Gewicht.		
19. III.	9^h 00′	—	0,140	0,02
	9^h 45′	20 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
	10^h 15′	—	0,240	0,01
	11^h 15′	—	0,223	0,01
	11^h 45′	—	—	0,02

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 45. Kaninchen 83. 2300 g Gewicht.		
3. V.	8^h 45′	—	0,100	0,02
	10^h 10′	10 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan und 0,25 g Na_4Cl, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10^h 50′	—	0,230	0,20
	11^h 40′	—	0,183	0,02
		Versuch 48. Kaninchen 74. 2490 g Gewicht.		
4. V.	8^h 50′	—	—	0,02
	9^h 35′	10 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
	9^h 50′	0,25 g NH_4Cl, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10^h 05′	—	—	0,50
	10^h 35′	—	—	0,34
	11^h 05′	—	—	0,04
	11^h 35′	—	—	0,02
		Versuch 54. Kaninchen 78. 2500 g Gewicht. 12 Stunden nüchtern.		
11. V.	9^h 30′	—	—	0,04
	10^h 15′	10 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan und 0,37 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10^h 30′	—	—	> 1,70
	11^h 10′	—	—	0,60
	11^h 40′	—	—	0,36
	14^h 15′	—	—	0,02
		Versuch 96. Kaninchen 90. 2250 g Gewicht.		
15. VII.	9^h 20′	—	—	0,01
	9^h 20′	0,5 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10^h 00′	—	—	0,40
	10^h 05′	10 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
	10^h 40′	—	—	0,15
	12^h 00′	—	—	0,01
		Versuch 245. Kaninchen 69. 2070 g Gewicht.		
21. II.	10^h 00′	—	0,111	0,03
	10^h 30′	20 g Harnstoff, ad 40 ccm H_2O per os 10 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
	11^h 00′	—	0,280	0,03
	11^h 45′	—	0,330	0,04
	14^h 15′	—	0,164	0,04
	17^h 00′	—	0,222	0,03
23. II.		gestorben		

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 90. Kaninchen 79. 1920 g Gewicht.		
30. VI.	8h 30′	—	—	0,02
	9h 05′	10 g Harnstoff, ad 40 ccm H_2O per os		
	9h 35′	—	—	0,28
	10h 05′	10 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
	11h 10′	—	—	0,32
	14h 20′	—	—	0,30
1. VII.	11h 20′	—	—	0,02
		Versuch 57. Kaninchen 79. 2070 g Gewicht.		
19. V.	9h 40′	—	—	0,04
	10h 00′	0,37 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10h 15′	10 ccm 40%ige Lävuloselösung subkutan	—	0,24
	10h 45′	—	—	0,16
	11h 15′	—	—	0,04
	11h 45′	—	—	0,02
	14h 00′	—	—	0,18
	16h 30′	—	—	0,02
		Versuch 58. Kaninchen 78. 2470 g Gewicht.		
24. V.	9h 00′	—	—	0,02
	10h 30′	20 ccm 50%ige Lävuloselösung per os 0,37 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	10h 45′	—	—	0,26
	11h 15′	—	—	0,02
	11h 45′	—	—	0,02
	14h 45′	—	—	0,16
	15h 45′	—	—	0,02
		Versuch 98. Kaninchen 92. 1950 g Gewicht.		
19. VII.	10h 30′	—	—	0,02
	10h 45′	5 g Harnstoff, ad 40 ccm H_2O per os		
	11h 20′	—	—	0,08
	11h 25′	4 g Lävulose, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	12h 00′	—	—	0,18
	13h 30′	—	—	0,04
	15h 45′	—	—	0,02
		Versuch 12. Kaninchen 76. 2700 g Gewicht.		
21. III.	9h 30′	—	0,109	0,03
	9h 55′	20 g Oxanthin, ad 40 ccm H_2O per os		
	10h 40′	—	0,356	0,04
	11h 35′	—	0,352	0,03
	14h 15′	—	0,231	—
22. III.	9h 00′	—	0,120	—

Traubenzuckerlösungen in 40%iger bzw. 50%iger Konzentration, subkutan oder per os dargereicht, haben auf das Blutammoniak keinen deutlichen Einfluß ausgeübt. In den reinen Dextroseversuchen haben wir niemals eine auch nur geringgradige Steigerung des Ammoniakstickstoffs beobachtet.

Sehr interessant ist die Wirkung der Dextrose bei Tieren, die zugleich mit dem Traubenzucker oder schon vorher Ammoniumkarbonat oder Chlorammonium erhalten hatten. Wenn wir Tabelle 6 mit den Resultaten in der Tabelle 5 vergleichen, so fällt auf, daß in den meisten Versuchen der Anstieg des Blutammoniaks durch die Dextrose deutlich gehemmt wurde. Das Blutammoniak erreicht in diesen Fällen nicht so hohe Werte, seine Erhöhung ist früher abgeklungen als nach der Darreichung der Ammoniumsalze allein. Wurde zugleich Traubenzucker und Ammoniumchlorid gegeben (wenn beide Substanzen injiziert wurden, geschah die Injektion an verschiedenen Körperstellen), so schien die Wirkung des Ammoniaks zuerst aufzutreten und erst später kam die Dextrosewirkung zur Geltung. Während aber nach 0,25 g Chlorammonium allein die geringste Ammoniaksteigerung 0,84 mg% betrug, stieg das Ammoniak bei Kombination von Dextrose mit Ammoniumchlorid höchstens 0,56 mg%. Bei den Ammoniumkarbonatversuchen dauerte die Steigerung des Blutammoniaks meist 4 Stunden und mehr; wurde aber dazu Dextrose injiziert, so war bereits nach 2 bis 4 Stunden wieder der normale Wert erreicht. Vielleicht noch deutlicher war die Wirkung der Traubenzuckerinjektion auf das Ammoniak des Blutes nach Harnstoffütterung; die Dextroseinjektion hemmte deutlich, in einem Fall sogar vollständig den Anstieg des Ammoniaks. Ebenso trat einmal nach Fütterung von Ammoniumkarbonat eine vollständige Verhinderung der Ammoniakerhöhung ein.

In Übereinstimmung damit fand schon Warburg (23), daß Zuckerzusatz die autolytische Ammoniakbildung zu hemmen imstande ist; diese Befunde sind von Popoviciu (a. a. O.) und von György (a. a. O.) bestätigt worden.

Einspritzungen einer Lävuloselösung scheinen ebenfalls die Steigerung des Blutammoniaks nach Darreichung von Ammoniumsalzen und von Harnstoff etwas zu hemmen.

In einem Versuch mit Oxanthin fanden wir keine Veränderung des Ammoniakgehalts, während in einem anderen eine Steigerung auftrat.

Hingegen trat nach Oxanthinfütterung eine starke und anhaltende Erhöhung des Blutzuckers auf. Der reduzierende Stoff ist in diesen Fällen sicher nicht in toto als Traubenzucker anzusehen — bekanntlich geht ja auch Oxanthin als solches in den Harn über.

V. Insulin und Synthalin.

Die Tabelle 7 zeigt unsere Versuchsergebnisse mit Insulin und Synthalin.

Tabelle 7.

Insulin und Synthalin.

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 69. Kaninchen 87. 3025 g Gewicht.		
7. VI.	9^h 00′	—	—	0,02
	9^h 05′	1,5 ccm Insulin subkutan		
	11^h 30′	—	—	0,06
	11^h 45′	Krämpfe; 20 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
		Versuch 2. Kaninchen 72. 2400 g Gewicht.		
4. III.	8^h 30′	—	0,115	0,02
	8^h 50′	2 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 20 ccm H_2O per os; 1 ccm Insulin subkutan		
	9^h 50′	—	0,057	0,42
	10^h 50′	—	0,046	0,20
	11^h 10′	—	0,030	—
	12^h 00′	Krämpfe; 15 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
		Versuch 8. Kaninchen 72. 2400 g Gewicht.		
14. III.	8^h 30′	—	0,105	0,02
	8^h 45′	1 ccm Insulin subkutan		
	9^h 35′	—	0,048	0,01
	10^h 25′	2 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 20 ccm H_2O per os		
	10^h 55′	—	0,057	0,26
	11^h 00′	Krämpfe; 20 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
		Versuch 9. Kaninchen 73. 2380 g Gewicht.		
16. III.	8^h 40′	—	0,128	0,02
	9^h 30′	15 g Harnstoff, ad 30 ccm H_2O per os; 1 ccm Insulin subkutan		
	10^h 05′	—	0,082	0,46
	11^h 00′	—	0,032	0,44
	11^h 20′	Krämpfe		
	11^h 25′	—	0,040	0,56
	11^h 30′	20 ccm 40%ige Dextroselösung subkutan		
	15^h 30′	gestorben		

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 228. Kaninchen 64.		
5. I.	9h 00′	—	0,113	0,03
	9h 15′	3 Tabletten à 25 mg Synthalin per os		
	10h 15′	—	0,110	0,03
	11h 30′	—	0,121	0,03
	14h 15′	—	0,094	0,03
	17h 10′	—	0,078	0,02
		Versuch 6. Kaninchen 71. 2200 g Gewicht.		
10. III.	8h 10′	—	0,130	0,02
	8h 15′	3 Tabletten à 25 mg Synthalin per os		
	11h 00′	—	0,106	—
	11h 45′	—	—	0,02
	12h 15′	2 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 20 ccm H_2O per os		
	13h 35′	—	0,120	0,02
	14h 30′	—	0,125	0,03
	16h 30′	—	—	0,02
11. III.	8h 10′	—	0,096	—
		Versuch 13. Kaninchen 71. 2200 g Gewicht.		
22. III.	9h 15′	—	0,129	0,08
	9h 30′	3 Tabletten à 25 mg Synthalin per os		
	11h 30′	—	0,145	0,02
	15h 00′	—	0,105	0,03
	15h 30′	15 g Harnstoff, ad 30 ccm H_2O per os		
	16h 05′	—	0,114	0,20
	17h 00′	—	0,121	0,32
	17h 45′	—	—	0,36
	nachts	gestorben		

Insulininjektionen erzeugten beim Kaninchen in den meisten Fällen eine meist sehr geringgradige Steigerung des Blutammoniaks. Eine Wirkung des Insulins auf die Erhöhung des Ammoniaks nach Fütterung von Ammoniumkarbonat ließ sich nicht mit Sicherheit nachweisen; ebensowenig nach Darreichung von Harnstoff. Diese Substanzen vermögen auch nicht die Insulinintoxikation einzudämmen. Wie schon erwähnt, erzeugt Harnstoff eine deutliche Hyperglykämie. Dennoch beobachteten wir nach der Kombination von Harnstoff und Insulin ein Vorherrschen der Insulinwirkung.

Was das Synthalin betrifft, so schien dieses in einem Versuch eine hemmende Wirkung auf das Steigen des Blutammoniaks auszuüben, während in den anderen Versuchen diese Wirkung nicht deutlich zutage trat.

VI. Leberfütterung; Röntgenbestrahlung.

In Anbetracht der neuen, von Whipple (24) eingeführten Therapie der perniziösen Anämie mit Kalbsleberernährung erschien es uns interessant, auch in dieser Richtung einige Versuche anzustellen (s. Tabelle 8).

Tabelle 8.

Leber.

Datum	Zeit		Blutzucker in g%	Ammoniak-N in mg%
		Versuch 76. Kaninchen 82. 1860 g Gewicht.		
15. VI.	9h 00′	—	—	0,02
	9h 45′	20 g Kalbsleber, gekocht		
	12h 00′	—	—	0,02
	14h 00′	—	—	0,02
	17h 00′	—	—	0,01
		Versuch 78. Kaninchen 87. 3050 g Gewicht. 16 Stunden nüchtern.		
16. VI.	8h 40′	—	—	0,01
	9h 30′	40 g Kalbsleber, roh		
	11h 30′	—	—	0,01
	13h 45′	—	—	0,01
		Versuch 92. Kaninchen 90.		
7. VII.	9h 00′	—	—	0,01
	9h 15′	1 ccm Leberextrakt		
	10h 15′	—	—	0,04
	11h 15′	—	—	0,01
	16h 15′	—	—	0,01
		Versuch 80. Kaninchen 85. 2460 g Gewicht.		
17. VI.	9h 00′	—	—	0,01
	10h 00′	20 g Kalbsleber, roh		
	11h 00′	0,35 g $(NH_4)_2CO_3$, ad 10 ccm H_2O subkutan		
	11h 45′	—	—	0,14
	13h 25′	—	—	0,01
	16h 00′	—	—	0,01
		Versuch 85. Kaninchen 79. 1950 g Gewicht.		
23. VI.	8h 15′	—	—	0,02
	9h 10′	25 g Kalbsleber, roh		
	10h 10′	15 g Harnstoff, ad 40 ccm H_2O per os		
	11h 10′	—	—	0,06
	11h 40′	—	—	0,10
	15h 00′	—	—	0,14
	17h 10′	—	—	0,12
24. VI.	11h 45′	—	—	0,02

Diese Versuche ergaben, daß Kalbsleberfütterung sowie Injektion von Leberextrakt beim Kaninchen keinen Einfluß auf den Ammoniakspiegel des Blutes ausübt. Dagegen schien Kalbsleberfütterung die Wirkung einer Ammoniumkarbonatinjektion und einer Harnstofffütterung zu hemmen.

Zum Schluß seien noch unsere Resultate nach Röntgenbestrahlungen kurz erwähnt. Wir fanden dabei in drei von vier Fällen eine Erhöhung des Ammoniakspiegels. — Der Deutung dieser Versuche wollen wir uns vorläufig enthalten. (Die ausführlichen Angaben erscheinen im Rahmen einer besonderen Arbeit in der Dtsch. Ztsch. Chir.)

VII. Zusammenfassung.

Bestimmungen des Ammoniakgehaltes im Blut nach Parnas und Bestimmungen des Blutzuckers nach Hagedorn und Jensen bei Kaninchen ergaben folgende Resultate:

1. Orale Zufuhr von Salzsäure erzeugt keine Steigerung des Ammoniakstickstoffs im Blut. Fütterung von verdünnter Schwefelsäure und Phosphorsäure bleibt zuweilen wirkungslos, führt jedoch in anderen Fällen zu einem geringen Anstieg des Blutammoniaks.

Der Blutzucker wird nach Verfütterung anorganischer Säuren jedesmal erhöht.

2. Verfütterung von Äpfelsäure, Zitronensäure und Beta-Oxybuttersäure führt in einigen Fällen zu einer manchmal sehr starken Erhöhung des Ammoniakstickstoffs, in anderen Fällen zeigt sich keine Änderung. Die Ursache dieser Differenzen waren nicht zu eruieren.

Die Natriumsalze der genannten organischen Säuren führen weder nach oraler noch nach subkutaner Darreichung zu einer Veränderung des Ammoniakstickstoffs.

Wie bei den anorganischen Säuren finden wir auch nach Darreichung organischer Säuren regelmäßig eine Hyperglykämie.

3. Darreichung von normaler Natronlauge per os oder einer wässerigen Natriumkarbonatlösung führt stets zu einer Steigerung des Blutammoniaks.

4. Verabreichung von Ammoniumchlorid oder -karbonat subkutan oder per os erzeugt regelmäßig eine gewaltige Steigerung des Blutammoniaks.

Beide Ammoniumsalze führen zu einer intensiven Hyperglykämie.

5. Harnstoff, per os oder subkutan zugeführt, erzeugt ebenfalls ausnahmslos eine deutliche, manchmal eine sehr starke Erhöhung des Ammoniakstickstoffs und eine deutliche Hyperglykämie.

6. Während Dextrose und Oxanthin allein, per os oder subkutan dargereicht, keinen Einfluß auf das Blutammoniak ausüben, vermag Glukose die Ammoniämie, die nach Verabreichung von Ammoniumsalzen oder von Harnstoff regelmäßig auftritt, deutlich zu hemmen.

Darreichung von Lävulose hat auf die Ammoniämie nach Fütterung von Ammoniumsalzen und von Harnstoff einen geringeren Einfluß als Dextrose.

7. Subkutane Injektion von Insulin führt in einer Anzahl von Fällen zu einer deutlichen Erhöhung des Ammoniakstickstoffs. Auf die Ammoniämie nach Harnstoffütterung übt Insulin keine deutliche Wirkung aus.

Synthalin per os erzeugt keine Ammoniämie, scheint aber die Ammoniaksteigerung nach Fütterung von Ammoniumkarbonat und von Harnstoff zu hemmen.

8. Fütterung von roher oder gekochter Kalbsleber hat keinen Einfluß auf das Blutammoniak, scheint aber gleichfalls die Steigerung nach Ammoniumkarbonat und nach Harnstoff herabzusetzen.

9. Intensive Röntgenbestrahlung verursachte in drei von vier Fällen eine Erhöhung des Ammoniakstickstoffs.

10. Einige unserer Versuche, bei denen die Tiere zugrunde gingen, bestätigen die von Parnas angegebene Tatsache einer sehr starken Steigerung des Blutammoniaks in der Agonie.

Literatur.

1. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1877, Bd. 7, S. 148. — 2. Nencki und Zaleski, Über die Bestimmung des Ammoniaks in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, Bd. 33, S. 193. — 3. Folin, Eine neue Methode zur Bestimmung des Ammoniaks im Harne und anderen tierischen Flüssigkeiten. Ebenda 1902, Bd. 37, S. 161. — 4. Parnas und Heller, Klisiecki, Mozolowski, Taubenhaus, Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Blute. Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 152, S. 1; 1925, Bd. 155, S. 247; Bd. 159, S. 298; 1926, Bd. 169, S. 255; Bd. 172, S. 442; Bd. 173, S. 224; 1927, Bd. 181, S. 80; Bd. 181, S. 85. — 5. Folin und Denis, Journ. of biol. chem. 1912, Bd. 11, S. 161 und 527. Zitiert nach Parnas. — 6. Barnett, Ebenda 1917, Bd. 29, S. 459. Zitiert nach Parnas. — 7. Parnas und Wagner, Über die Ausführung von Bestimmungen kleiner Stickstoffmengen nach Kjeldahl. Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 152, S. 253. — 8. Hagedorn und Jensen, Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferrizyanid. Ebenda 1923, Bd. 135, S. 46; Bd. 137, S. 92; Bd. 139, S. 213. — 9. Meyerhof, Lohmann und Meier, Über die Synthese des Kohlehydrats im Muskel. Ebenda 1925, Bd. 157, S. 459; Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 341. — 10. György und Röthler, Über Bedingungen der autolytischen Ammoniakbildung in Geweben. Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 173, S. 334; 1927, Bd. 187, S. 194. — 11. Adlers-

berg und Taubenhaus, Über das Verhalten der Ammoniak-Muttersubstanz im Blute usw. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 113, S. 1; 1927, Bd. 121, S. 35. — 12. Popoviciu, Über Bedingungen der autolytischen Ammoniakbildung in Geweben. Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 170, S. 395. — 13. Leo Pollak, Über den Einfluß von Amino- und Fettsäuren auf die Blutzuckerregulation. Ebenda 1922, Bd. 127, S. 120. — 14. Lee, Blutzuckerwirkung ungesättigter Fettsäuren. Ebenda 1926, Bd. 179, S. 210. — 15. Schätti, Über den Einfluß verschiedener Kohlehydrate und Aminosäuren auf Blut- und Harnzucker usw. Ebenda 1923, Bd. 143, S. 201. — 16. Ringer und Lusk, Über die Entstehung von Dextrose aus Aminosäuren bei Phlorhizinglykosurie. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 66, S. 106. — 17. Mandel und Lusk, Americ. journ. of physiol. 1906, Bd. 16, S. 129. Zitiert nach Ringer und Lusk. — 18. Gigon, Über den Ammoniakgehalt des Blutes. Schweiz. med. Wochenschr. 1926, Bd. 56, S. 626. — 19. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration, Berlin 1914, Bd. 1, S. 95. — 20. Sataké, Chlorammoniumhyperglykämie beim nebennierenlosen Kaninchen. Tohoku journ. of exp. med. 1926, Bd. 8, S. 1. — 21. Spiro, Über die Beeinflussung der Eiweißkoagulation durch stickstoffhaltige Substanzen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 30, S. 182. — 22. Gigon, Kohlenhydratstoffwechsel und Ammoniakbildung im Blute. Schweiz. med. Wochenschr. 1927, Bd. 57, S. 294. — 23. Warburg, Posener und Negelein, Über den Stoffwechsel der Karzinomzelle. Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 152, S. 309. — 24. Whipple und Robscheit-Robbins, Simple experimental Anemia and Liver Extrakts. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1927, Bd. 24, S. 860. — Ferner: Naunyn, Der Diabetes mellitus. In: Spez. Pathol. und Ther., Herausgegeben von Nothnagel, Wien 1900, Bd. 7, S. 1. — v. Noorden und Isaac, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, Berlin 1927. — Odin, Studien über die Säureproduktion bei Diabetes mellitus. Acta med. Scand. 1927, Suppl.-Bd. 18.